

令和元年6月4日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15354

研究課題名(和文)ビッグデータを活用したシステム疫学の基礎的研究

研究課題名(英文)Fundamental study of systematic epidemiology in big data

研究代表者

成田 暁(Narita, Akira)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・助教

研究者番号：50459468

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、疫学研究において日々大規模化するデータを最大限に活用し、個別化予防・医療の柱の一つである、高精度疾患発症リスク評価システムの確立を目的としている。第一に、七ヶ浜健康増進プロジェクトのデータをもとに、東日本大震災における外傷と心理的苦痛の関連を検証した。また、東北メディカル・メガバンク事業 地域住民コホート調査のデータを用いて、居住地域とメンタルヘルスの関連や、家屋の被災状況と骨密度の関連に関する解析を実施した。この他、国際コンソーシアムにおける血圧関連遺伝的多様体の探索、また食塩摂取量や飲酒量との交互作用を示す遺伝的多様体の全ゲノム探索を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた一連の成果は、東日本大震災で被災した地域住民において、具体的な被災程度や内容、また性、年齢、生活習慣や、その他様々な社会的・経済的因子が、メンタルヘルスや骨密度などの健康指標とどのように関連しているか、またその結果を踏まえて、どのようなケアやその他の施策が重要かを示唆する一助となり得る。

一方で、ゲノム多型データなど、日々大規模化、多様化するデータを活用し、高血圧などの疾患やその他の形質と関連する遺伝的多様体の探索を通じて、個別化予防・医療の柱の一つである、高精度疾患発症リスク評価システムの確立につながる成果と言える。

研究成果の概要(英文)：The aim of the study is to establish a high-precision system for prediction of risk of disease, which is one of main components of personalized prevention and medicine, by making the maximum use of larger and larger-scale data sets.

First, the association between natural disaster-related mild physical injury and psychological distress was evaluated using a data set of the Shichigahama Health Promotion Project in cross-sectional study design. Secondly, the association between residential area and psychological distress, and that between extent of house damage and bone density were evaluated using a data set of the the Tohoku Medical Megabank Project. In addition, genetic variants associated with blood pressure were searched for in an international consortium, and a population-based genome-wide interaction analysis was conducted to detect genetic variants that modulate the effect of salt intake on blood pressure.

研究分野：遺伝疫学

キーワード：疫学 ビッグデータ 遺伝統計学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、疫学研究においては、電子カルテによる診療記録やゲノム多型データなど、これまでよりはるかに多くの情報が利用可能となり、より質の高い研究に向けた環境整備が進みつつある。

近年の技術革新により、データ量が加速的に規模を増しつつある現在、変数間の関連構造もそれに呼応する形でさらに複雑化することが予想される。申請者は、疫学研究において日々大規模化かつ複雑化するデータを効率的に活用し、個別化予防・医療の柱の一つである、高精度疾患リスク評価システムを確立するための研究が不可欠と考える。

2. 研究の目的

本研究は、分析疫学研究において日々大規模化するデータを効率的かつ最大限に活用し、個別化予防・医療の柱の一つである、高精度疾患発症リスク評価システムの確立を目的としている。

3. 研究の方法

(1) 東日本大震災における軽度身体的外傷と心理的苦痛の関連

東日本大震災の甚大な被害を受けた地域住民を対象に、大震災に起因する身体的外傷と心理的苦痛の関連を検討した。宮城県七ヶ浜町と東北大学の共同事業「七ヶ浜健康増進プロジェクト」が大震災から約1年後に行った調査に参加し、大震災に起因する外傷およびKessler 6項目心理的苦痛尺度(K6)の全設問に回答した対象者のうち、20歳以上の男女約4,000人を解析対象とした。心理的苦痛(K6で24点満点中13点以上を「あり」、12点以下を「なし」と定義)を目的変数、身体的外傷の有無を説明変数とし、性、年齢、社会的要因、生活習慣を調整した多変量ロジスティック回帰分析を行った。軽度身体的外傷と心理的苦痛の関連について、震災被害(近親者の喪失、人の死の目撃、家屋損壊程度)のそれぞれで層別化した解析も併せて実施した。

(2) 東日本大震災における被災状況とメンタルヘルスおよび骨密度の関連

宮城、岩手両県で実施された特定健診の会場にて、東北メディカル・メガバンク事業 地域住民コホート調査への参加に同意し、血液、尿、および調査票への回答があった20-74歳の男女約63,000人を対象として、居住地域(内陸/沿岸)とメンタルヘルスの関連に関する解析を行った。心理的苦痛、抑うつ症状(うつ病自己評価尺度で60点満点中16点以上を「あり」、15点以下を「なし」と定義)、不眠度(アテネ不眠尺度で24点満点中6点以上を「あり」、5点以下を「なし」と定義)、心的外傷後ストレス反応(「思い出すことによる苦痛で生活に支障、または影響がでている」で、「はい」を「あり」、「いいえ」を「なし」)の4項目を目的変数、居住地域を説明変数とし、性、年齢、県、調査年度、飲酒/喫煙習慣の有無、同居者の有無、震災時家屋損壊度(被害なし/半壊・一部損壊/大規模半壊以上)、死亡または行方不明の近親者の有無を調整項目とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。

また、2013年10月から2016年3月までに、宮城県内7箇所にある当機構の地域支援センターで各種検査を実施した20歳以上の男女のうち、2017年6月より実施している詳細二次調査に参加し、両調査で骨梁面積率が測定されている約8,000人のデータを対象として、家屋の被災状況と骨密度の関連に関する解析を、横断研究および縦断研究デザインで行った。「詳細二次調査時の骨梁面積率(BAR) - ベースライン(BL)調査時の骨梁面積率」(BAR)を目的変数、家屋損壊の程度(損壊なし・被災地に居住していない/半壊・一部損壊/全壊・大規模半壊/無回答・回答拒否の4カテゴリ)を説明変数とし、性、年齢、body mass index、調査参加年度・飲酒/喫煙習慣の有無、心理的苦痛、BL調査時の骨梁面積率、BL-詳細二次調査間の日数を調整項目とした重回帰分析を行った。

(3) 血圧と関連する遺伝的多様体のゲノムワイド探索

東アジア系およびヨーロッパ系集団約29万人を対象とした、血圧に関するゲノムワイド関連解析(GWAS)を行うことを目的とした国際コンソーシアムに参加した。この中で、第一段階のGWASで有意となった約13,000の一塩基多型(SNP)について、東北メディカル・メガバンク事業 地域住民コホート約10,000人のデータを用いたreplication study(追試)を行った。

また、上記10,000人のデータを用いて、血圧に影響を及ぼす食塩感受性やアルコール感受性と関連する遺伝的多様体の全ゲノム探索を実施した。前者については、尿中のナトリウムおよびクレアチニンの量から推定した一日の食塩摂取量とSNP遺伝型の交互作用項を説明変数、血圧を目的変数とした重回帰分析により、食塩感受性と関連する遺伝的多様体の探索を行った。

アルコール感受性についても同様に、調査票データに基づく一日のアルコール摂取量とSNP遺伝型の交互作用項を説明変数、血圧を目的変数とした重回帰分析を行った。

4. 研究成果

(1) 東日本大震災における軽度身体的外傷と心理的苦痛の関連

解析の結果、大震災に起因する軽度身体的外傷と心理的苦痛の間に有意な正の関連が認められた。心理的苦痛のハイリスク者を同定する上で、軽度身体外傷を有する者についても考慮す

る必要があることが示唆された。

(2) 東日本大震災における被災状況と心理的苦痛、および骨密度の関連

東北メディカル・メガバンク事業 地域住民コホート調査のデータを用いて、居住地域（内陸 or 沿岸）とメンタルヘルスの関連に関する解析を行った結果、沿岸部居住者は、内陸部居住者と比較して、心理的苦痛等のリスクが有意に高く、その差は家屋損壊や近親者の喪失の影響を強く反映していることを示した。

さらに、家屋の被災状況と骨密度の関連に関する解析を、横断研究および縦断研究デザインで行った結果、特に女性においては、被災程度が大きいほど、その後の骨密度低下が顕著であり、骨密度低下防止のための積極的なケアが引き続き重要であることを示した。

(3) 血圧関連 SNP の全ゲノム探索

国際コンソーシアムにおけるメタ GWAS の結果、血圧と関連する新規多型として 19 の SNP が報告された。

また、血圧に対し、食塩摂取量との交互作用を示す遺伝的多様体の全ゲノム探索を実施した結果、14 番染色体長腕の *BCL11B* 遺伝子下流側に位置する SNP (rs8022678) が食塩感受性と関連し、A アリル保持者は非保持者と比較して、食塩摂取の制限による血圧上昇の防止効果が得られやすいことが示唆された。

アルコール感受性についても、アルコール摂取量と血圧の関連に suggestive ($P < 1.0 \times 10^{-5}$) な交互作用を示す 2 つの新規 SNP として、rs333041 (8 番染色体) と rs12811890 (12 番染色体) が検出され、アルコール代謝酵素遺伝子とは別に、飲酒による高血圧リスクを修飾する遺伝因子が存在する可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

Takeuchi F*, Akiyama M*, Matoba N*, Katsuya T*, Nakatochi M*, Tabara Y*, Narita A et al. Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent. *Nat Commun* 9:5052, 2018. 査読あり

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07345-0>

Hachiya T*, Narita A*, Ohmomo H, Sutoh Y, Komaki S, Tanno K, Satoh M, Sakata K, Hitomi J, Nakamura M, Ogasawara K, Yamamoto M, Sasaki M, Hozawa A, Shimizu A. Genome-wide analysis of polymorphism \times sodium interaction effect on blood pressure identifies a novel 3'-*BCL11B* gene desert locus. *Sci Rep* 8:14162, 2018. 査読あり

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32074-1>

成田 暁, 中谷直樹, 中村智洋, 土屋菜歩, 小暮真奈, 辻 一郎, 寶澤 篤, 富田博秋. 東日本大震災における軽度身体的外傷と心理的苦痛の関連: セブ健康増進プロジェクト. *日本公衆衛生雑誌* 65:157-163, 2018. 査読あり

DOI: https://doi.org/10.11236/jph.65.4_157

Nakaya N, Narita A, Tsuchiya N, Nakamura T, Tsuji I, Hozawa A, Tomita H. Partners' Ongoing Treatment for Chronic Disease and the Risk of Psychological Distress after the Great East Japan Earthquake. *Tohoku J Exp Med* 239:307-314, 2016. 査読あり

DOI: <https://doi.org/10.1620/tjem.239.307>

*は共同筆頭著者を表す。

[学会発表] (計 6 件)

成田 暁, 中谷直樹, 小暮真奈, 田宮 元, 中村智洋, 土屋菜歩, 平田 匠, 丹野高三, 坂田清美, 菅原準一, 栗山進一, 辻 一郎, 呉 繁夫, 寶澤 篤. 遺伝因子と飲酒量の交互作用と随時血圧値の関連 - 東北メディカル・メガバンク計画 地域住民コホート調査 -. 第 29 回日本疫学会学術総会, 東京, 2019 (ポスター発表).

成田 暁, 中谷直樹, 中村智洋, 土屋菜歩, 平田 匠, 小暮真奈, 後岡広太郎, 丹野高三, 坂田清美, 小原 拓, 菅原準一, 栗山進一, 辻 一郎, 呉 繁夫, 寶澤 篤. 家屋損壊程度と骨梁面積率の変化量の関連: 東北メディカル・メガバンク事業. 第 77 回日本公衆衛生学会総会, 郡山, 2018 (口頭発表).

成田 暁, 中谷直樹, 中村智洋, 土屋菜歩, 小暮真奈, 田宮 元, 丹野高三, 菅原準一, 栗山進一, 辻 一郎, 呉 繁夫, 寶澤 篤. サンプル間の非独立性が関連解析に及ぼす影響の予備的検討. 第 28 回日本疫学会学術総会, 福島, 2018 (ポスター発表)

成田 暁, 中谷直樹, 中村智洋, 土屋菜歩, 小暮真奈, 高井貴子, 丹野高三, 坂田清美, 菊谷昌浩, 菅原準一, 栗山進一, 辻 一郎, 呉 繁夫, 寶澤 篤. 東日本大震災による家屋の被災状況と骨密度の関連: 東北メディカル・メガバンク事業. 第 76 回日本公衆衛生学会総会, 鹿児島, 2017 (ポスター発表).

成田 暁, 中谷直樹, 中村智洋, 土屋菜歩, 小暮真奈, 丹野高三, 佐々木亮平, 高梨信之, 坂田清美, 富田博秋, 菊谷昌浩, 菅原準一, 栗山進一, 辻 一郎, 呉 繁夫, 寶澤 篤. 東日

本大震災後のメンタルヘルスの内陸-沿岸較差：東北メディカル・メガバンク事業．第 27 回日本疫学会学術総会，甲府，2017（ポスター発表）．
成田 暁，中谷直樹，中村智洋，土屋菜歩，小暮真奈，辻 一郎，寶澤 篤，富田博秋．東日本大震災における外傷と心理的苦痛の関連：七ヶ浜健康増進プロジェクト．第 75 回日本公衆衛生学会総会，大阪，2016（口頭発表）．

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：田宮 元

ローマ字氏名：(TAMIYA, gen)

所属研究機関名：東北大学

部局名：東北メディカル・メガバンク機構

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：10317745

(2)研究協力者

研究協力者氏名：なし

ローマ字氏名：なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。